

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

気道内挙動の *in vitro/ in silico* 予測

研究分担者 伊藤一秀 九州大学総合理工学研究院 教授

研究要旨

本研究では計算流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics)解析用の数値気道モデルを、頭部や胴体・手足などの幾何形状を詳細に再現した人体幾何形状モデルに統合し、室内環境中で発生した各種の汚染物質による経気道曝露予測を可能とする総合的な数値人体モデル CSP (Computer Simulated Person)を作成した。この CSP に経気道曝露評価を目的とした生理的薬物動態解析 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic)モデルを組み込むことで、気道内での汚染物質沈着から気道内粘膜上皮を介して体内へ向かう汚染物質動態を解析する一連の解析モデル(PBPK-CFD-CSP)を構築した。最終的に PBPK モデルを非定常モデル化することで、リアルタイムで経気道曝露シミュレーションの実施が可能な解析モデルを作成した。

A. 研究目的

高い倫理的制約から、実人体(ヒト)を対象とした被験者実験の実施が非常に困難になっている。人体を用いた試験の代替法の一つとして動物実験があるが、こちらも動物愛護の点や倫理的側面で実験実施の制約が増す方向にある。実人体も用いず、サロゲートモデル(実験動物)も用いない代替法として、コンピュータ上に人体や動物の生理を再現した数値モデル(*in silico model*)の利用があり、近年の画像処理技術と計算機能力の飛躍的向上からも期待が高まっている。

室内環境問題に着目した場合、1990年代のシックハウス問題から、近年ではPM2.5やPM10といった浮遊粒子状物質

による空気質問題が顕在化し、深刻な健康影響が懸念されている。これらの室内空気質問題は、汚染物質を含む室内空気を呼吸によって体内に輸送する、所謂、経気道曝露の問題である。この室内環境中での経気道曝露問題に取り組むためには、室内環境中での汚染物質輸送と呼吸に伴う気道内の汚染物質輸送を同時に評価することが重要となる。

このような背景のもと、本研究では呼吸器系を送達経路とする吸入毒性試験(Inhalation Toxicology Study)を実施するための、特に上気道を対象とした数値気道モデル(*in silico model*)の開発を行った上で、頭部や胴体・手足などの幾何形状を詳細に再現した人体幾何形状モデルに統合

し、室内環境中で発生した各種の汚染物質による経気道曝露予測を可能とする総合的な数値人体モデル CSP (Computer Simulated Person)を作成した。その上で、この CSP に経気道曝露評価を目的とした生理的薬物動態解析 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic)モデルを組み込むことで、気道内での汚染物質沈着から気道内粘膜上皮を介して体内へ向かう汚染物質動態を解析する一連の解析モデルを構築した。最終的には呼吸に対応した経気道曝露のリアルタイム解析手法を確立した。

B. ヒト数値気道モデル

BMI 約 22 程度の平均な体型とされる非喫煙者である男性の CT データを用いて作成した。一連の CT 画像データ(DICOM データ)より気道部分を抽出し、その後、Mimics 4.0 (Materialise)にて CT 画像の 3 次元化、続いて 3-matic (Materialise)にて 3 次元化した STL のスムージングならびに流体ジオメトリの作成を行い、最終的には ICEM (ANSYS)にて読み込むことで、最終的な数値流体解析用メッシュデータを生成した。

ヒトモデルに関しては、上気道を対象としたモデルに加え、気管支第四分岐程度までの下気道も再現した詳細モデルを合わせて作成した。

本研究で作成した 5 種類の数値気道モデルは、全て低 Re 型 k- ϵ モデルによる流体解析を前提として、気道内粘膜上皮と気道内空気層の境界面に形成される境界層粘性底層(層流域)内の速度プロファイルを精密に解像するため、全ての解析ケ

ースで壁面第一メッシュを壁座標 $y^+ < 1$ を満たすように設定した上で、メッシュ依存性の検討を慎重に行った上で、解析領域内の最終メッシュデザインを決定している。

C. 気道統合型の数値人体モデル

我々の研究グループは、一般的な成人男性、成人女性、7 歳児程度の子どもの対象として、立位条件と座位条件の 2 種の姿勢にて、CFD 解析に利用可能な人体幾何形状データ(Virtual Manikin)を整備し、グリッドライブラリ化して WEB サイトで公開している。本研究では立位型の成人男性モデルの人体幾何形状を用いて気道モデルとの統合モデルを作成する。

両者の統合の際には、連続したメッシュにて数値人体モデルと数値気道モデルを完全に一体化し、CFD 解析を実施する際には気道内部空間から鼻腔・口腔を介して室内空間まで一連の解析空間として扱うモデルを作成した。

このモデル化では鼻孔面を介して数値人体モデルと数値気道モデルが連続したメッシュで生成されており、CFD 解析そのものの解析精度を担保することで、流量保存、エネルギー保存等が自動的に満足される。

D. 経気道曝露評価用 PBPK モデル

本研究では RA Corley らの煙草煙中に含まれるアルデヒド類を対象とした経気道曝露の PBPK-CFD モデルを基に、気道 (Airway), 粘膜上皮 (Epithelium+Mucus), 上皮下組織 (Subepithelium)の 3 層(正確には CFD 解析で 1 層, PBPK モデルとして

2層)からなる PBPK-CFD モデルを CSP の数値気道モデルに統合した。

最終的に、生理的薬物動態解析(PBPK)モデルを呼吸器系モデルに統合した数値人体モデル(CSP)をリアルタイムの流体解析(CFD)と連成解析可能とするため、支配方程式の非定常化を実施した。非定常解析対応に伴い計算負荷が増加するため、数値解析アルゴリズムを MPI により並列化することで、計算速度の向上を図った。

E. リアルタイム PBPK-CFD-CSP 解析の事例

本研究では室内に設置された建材から放散されるホルムアルデヒドを想定し、モデル室内でのホルムアルデヒドの濃度分布解析と数値人体モデル CSP を用いた経気道暴露濃度予測を行う。

数値気道モデルを統合した数値人体モデル周囲ならびに内部のメッシュ分割は数値気道内では PBPK モデルと連成させるために、粘膜上皮層($L_f=0.0655$ mm)ならびに上皮組織層($L_b=0.015$ mm)を設定し、各々法線方向に 5 分割以上することで PBPK の各反応拡散項を離散化した上で代数的に解く。界面濃度はフラックス保存を課す。

模擬的な置換換気を想定した給気口からは換気回数 $ACH=12\text{ h}^{-1}$ に相当するホルムアルデヒド濃度ゼロの新鮮空気を供給する($V_{in,r}=0.1\text{ m/s}$)。対象とする汚染物質であるホルムアルデヒドは、清浄空気供給量とホルムアルデヒド発生量のみから算出されるモデル室内の完全混合濃度が $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる場合を想定し、床面に一定発生量(一定フラックス)を与えた。CFD

の条件として、本解析では定常呼吸を仮定し、人体モデルの鼻孔面に一定流入(7.5 L/min)を強制対流として与えた。また、数値人体モデルには 2 Node model を人体熱モデルとして組み込んでいる(数値気道モデル内の熱・水蒸気解析と完全連成)。

図 1 に本研究で開発した PBPK-CFD-CSP 連成解析モデルの概要、図 2 に解析対象空間の概要を示す。

図 3 には流れ場・温度場・ホルムアルデヒド濃度場等の解析結果を示す、また、図 4 には非定常呼吸サイクルを再現した場合の上気道内流れ場・濃度場等の解析結果を、図 5 には上気道内の粘膜上皮に対するホルムアルデヒド吸着フラックスの時間変化を示す。人体周辺の不均一分布の様子と共に、気道内の場合、非定常呼吸の再現により時間の変化に伴う気道内の流れ場、濃度分布の変化が確認できる。気道内壁面でのホルムアルデヒド吸着フラックス分布の時間変化に着目すれば、最大吸気の際、約 54%の吸着フラックスが鼻腔内に集中されており、“ホットスポット”と呼ばれる相対的に高い吸着フラックスの様子が確認される。図 6 には鼻腔内粘膜上皮・粘膜下組織を対象とした PBPK 非定常解析結果の一例を示す。この結果より、粘膜上皮でのホルムアルデヒドの反応量が支配的であることから、上皮組織には殆ど到達していない様子が確認される。

本研究では、床材から放散されたホルムアルデヒドを想定した場合の経気道暴露濃度予測と PBPK モデルを用いたホルムアルデヒドの体内吸収メカニズムに関する連成解析事例を報告した。本稿で示

した PBPK-CFD-CSP 解析手法が、制御対象や規制対象とすべき経気道暴露の参照濃度(Reference Concentration)の合理的決定のための有効な情報を提供できる可能性を示していると考えられる。

F. 纏め

本研究ではヒトの呼吸器系を対象とした数値解析用気道モデルの開発と、気道モデルを統合した数値人体モデルの開発を行った。In silico モデルを使用した研究開発は、生体の直接利用(*in vivo*)と比較して倫理的な制約に縛られることなく、多様な検討を行うことが可能である。

数値解析はあくまで数値実験であり、モデル化に伴う誤差を含む。*in vivo* 試験ならびに *in vitro* 試験などによる実験的な検証が常に必要である。実験と計算が相互補完することで、数値気道モデルが空気清浄分野の新たな研究手法(*in silico*)として発展していくことが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nguyen Lu Phuong, Masato Yamashita, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Prediction of convective heat transfer coefficient of human upper and lower airway surfaces in steady and unsteady breathing conditions, Building and Environment, 100, 2016, pp172-185

Kazuhide Ito : Toward the development of an in silico human model for indoor environmental design, Proceedings of the Japan Academy- Series B, Vol.92, No.7, 2016, pp 185-203

Kazuhide Ito, Koki Mitsumune, Kazuki Kuga, Nguyen Lu Phuong, Kenji Tani, Kiao Inthavong, Prediction of convective heat transfer coefficients for the upper respiratory tracts of rat, dog, monkey, and humans, Indoor and Built Environment, 2017, Vol 26, Issue 6, pp. 828 – 840

Alicia Murga, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Multi-stage downscaling procedure to analyze the impact of exposure concentration in a factory on a specific worker through CFD, Indoor and Built Environment, 2016, Accepted (DOI: 10.1177/1420326X16677331)

Ping Wang, Wenhao Chen, Jiawen Liao, Toshiki Matsuo, Kazuhide Ito, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Mark Mendell, Kazukiyo Kumagai : A Device-independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents, PLOS ONE 12(1): e0169811, 2017

Kazuhide Ito : Editorial, In silico human model for fluid-initiated indoor environmental design, Indoor and Built Environment, 2017; 26 (3) pp 295-297

Kazuki Kuga, Kazuhide Ito, Sung-Jun Yoo, Wenhao Chen, Ping Wang, Jiawen Liao, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai, First- and second-hand smoke exposure assessment from e-cigarettes using integrated numerical analysis of CFD and a computer-simulated person with a respiratory tract model, Indoor and

- Built Environment, 2017, Accepted (DOI: 10.1177/1420326X17694476)
- Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito : Integrated analysis of numerical weather prediction and computational fluid dynamics for estimating cross-ventilation effects on inhaled air quality inside a factory, *Atmospheric Environment*, 167 (2017) 11-22
- Koki Nakahara, Takahiro Yamaguchi, Eunsu Lim and Kazuhide Ito : Computational fluid dynamics modeling and parameterization of the visible light photocatalytic oxidation process of toluene for indoor building material, *Sustainable Cities and Society*, 35 (2017) 298-308
- Juyeon Chung, Eunsu Lim, Mats Sandberg, and Kazuhide Ito : Returning and net escape probabilities of contaminant at a local point in indoor environment, *Building and Environment*, 125 (2017) 67-76
2. 学会発表
- Alicia Murga, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito : A Multi-scale Exposure Concentration Analysis in A Large Factory Space Using A Computational Fluid Dynamics Technique: *Healthy Buildings America 2015*, pp543-546
- Wenhao Chen, Ping Wang, Toshiki Matsuo, Kazuhide Ito, Jeff Fowles, Kazukiyo Kumagai : Exposure Assessment to e-Cigarettes, : Part 1 Literature Review on Carbonyl Compounds Generation from E-cigarettes and Affecting Factors : *Healthy Buildings America 2015*, pp456-459
- Wenhao Chen, Ping Wang, Toshiki Matsuo, Kazuhide Ito, Jeff Fowles, Kazukiyo Kumagai : Exposure Assessment to e-Cigarettes, : Part 2 A Pilot Lab Study on Formation of Volatile Carbonyls from Propylene Glycol – a Major E-cigarette Carrier Solvent : *Healthy Buildings America 2015*, 460-463
- Kazuhide Ito, Masato Yamashita, Sung-Jun Yoo, Toshiki Matsuo, Wenhao Chen, Ping Wang, Jeff Fowles, Kazukiyo Kumagai : Exposure Assessment to e-Cigarettes, : Part 3 Preliminary Numerical Prediction of Contaminant Distributions in Human Respiratory Tract Models : *Healthy Buildings America 2015*, pp464-469
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Numerical Prediction of Airway Tissue Dosimetry using PBPK-CFD Hybrid Model integrated into Computer Simulated Person, *Indoor Air 2016*, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:697
- Kazuki Kuga, Toshiki Matsuo, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Wenhao Chen, Ping Wang, Jiawen Liao, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai, Numerical Prediction of Contaminant Distributions in Human

- Respiratory Tract for Exposure Assessment to E-Cigarettes, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:748
- Yusuke Sano, Alicia Murga, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito, Dynamic downscaling analysis of air quality from urban to human scale: Part 1 Integration of WRF and CFD to predict wind pressure coefficient distribution, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:722
- Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito, Dynamic downscaling analysis of air quality from urban to human scale: Part 2 Exposure concentration analysis in a Large Factory Space, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:721
- Koki Mitsumune, Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Computational modeling of airflows and gas-phase contaminant dispersion in the respiratory tracts of dog, monkey, and humans, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1274
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, PBPK-CSP-CFD Hybrid Analysis for Estimating Indoor Air Quality and Airway Tissue Dosimetry, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1313
- Ji-Woong Kim, Kazuki Kuga, Shin-ichiro Aramaki, Nguyen Lu Phuong, and Kazuhide Ito, Flow Visualization in a Realistic Replica a Model of Monkey Respiratory Tract using Particle Image Velocimetry, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1484
- Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Wenhao Chen, Ping Wang, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai: Virtual Bronchiole Model Based on the Numerical Respiratory Tract Model for Comprehensive Exposure Assessment to E-Cigarettes, Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan, pp122-125
- Yusuke Sano, Alicia Murga, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito: Integration of numerical weather prediction and computational fluid dynamics to analyze indoor air quality: Part 1, prediction of wind pressure coefficient distributions, Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan, pp 227-231
- Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito: Integration of numerical weather prediction and computational fluid dynamics to analyze indoor air quality: Part 2, prediction of contaminant concentration and inhalation exposure in a factory, Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan, pp 62-66
- Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito: Ventilation effectiveness in

- mammalian upper airways – computational fluid dynamics analysis of in silico airway models for rats, dogs, monkeys, and humans, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 487-490
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Transient analysis of inhalation exposure by using computer simulated person integrated with PBPK–CFD hybrid model, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 135-138
- Juyeon Chung, Eunsu Lim, Kazuhide Ito: Evaluation of Ventilation Efficiency in Push-Pull Type Ventilation System by Ventilation Indices NEV and NEP, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 107-110
- Koki Nakahara, Takahiro Yamaguchi and Kazuhide Ito: Computational fluid dynamic modelling and parameterization of water- vapour impact on oxidation process by photocatalyst-bound building materials, *Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan*, pp 67-71
- Nguyen Lu Phuong and Kazuhide Ito: Comparative computational modeling of airflow and regional deposition of inhaled particles in respiratory tract of human and monkey, *COBEE 2018, Melbourne, Australia*, (採用決定, 2018.2 に発表予定)
- Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Quantitative risk assessment of transient inhalation exposure using PBPK-CFD hybrid model with computer simulated person, *COBEE 2018, Melbourne, Australia*, (採用決定, 2018.2 に発表予定)
- Alicia Murga and Kazuhide Ito: Dynamical downscaling and hybrid CFD - transient network modelling analysis for estimating inhaled air quality, *COBEE 2018, Melbourne, Australia*, (採用決定, 2018.2 に発表予定)

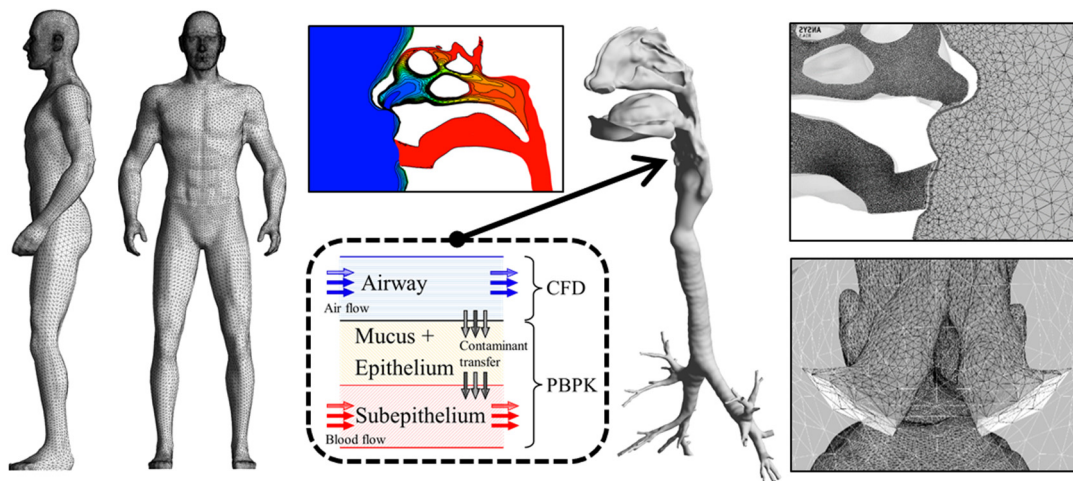


図1 PBPK-CFD-CSP 連成解析モデルの概要

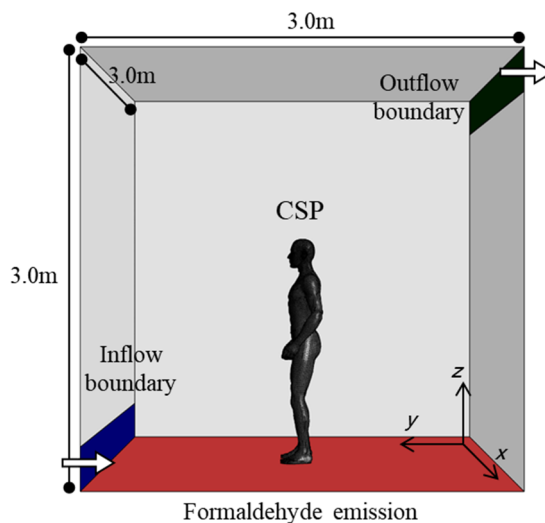
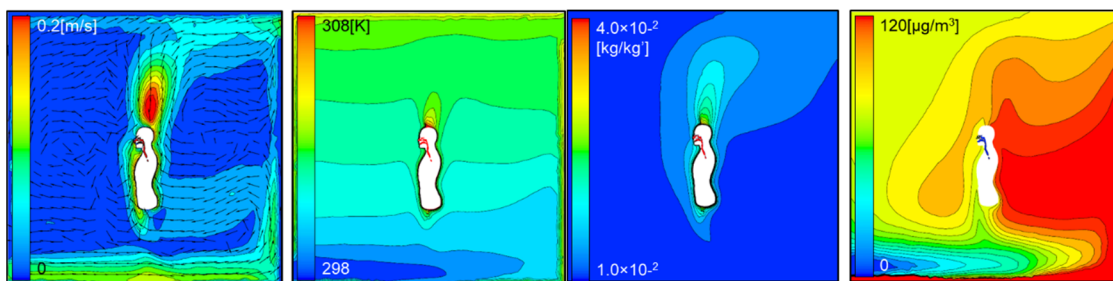
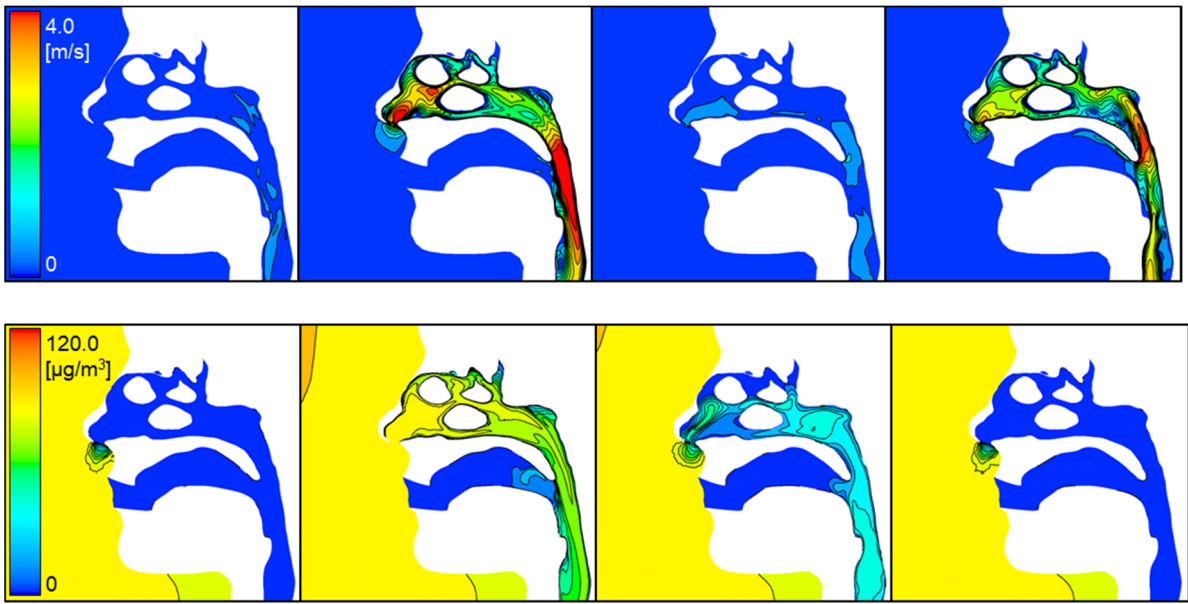


図2 解析対象空間の概要



(a) Scalar velocity (b) Temperature (c) Absolute humidity (d) Formaldehyde concentration

図3 流れ場・温度場・ホルムアルデヒド濃度場等の解析結果



(1) 0.0 [s] (2) 1.0 [s] (3) 2.0 [s] (4) 3.0 [s]
 図4 非定常呼吸サイクルを再現した場合の上気道内流れ場・濃度場等の解析結果
 (上図は流れ場, 下図はホルムアルデヒド濃度分布)

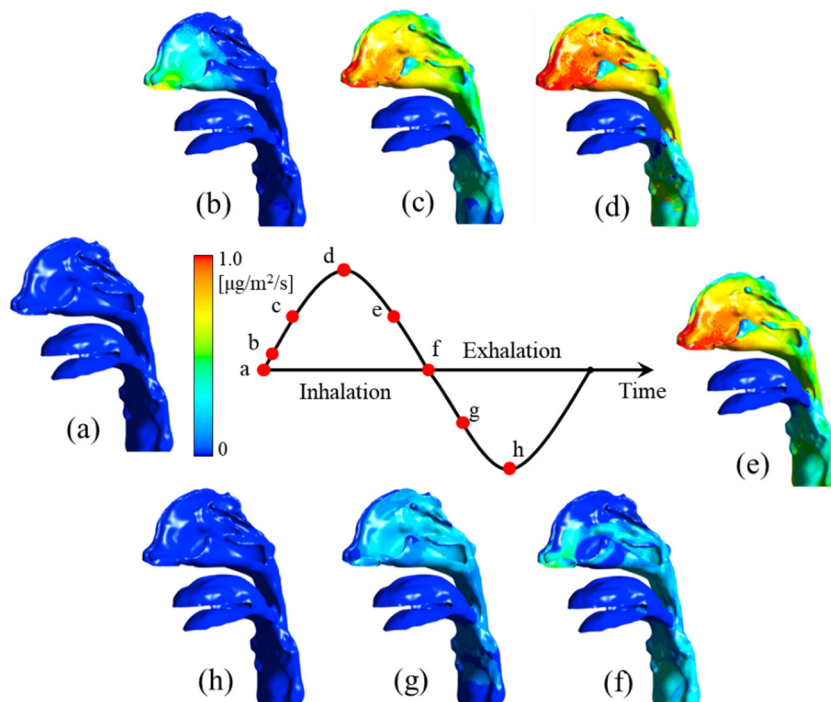


図5 上気道内の粘膜上皮に対するホルムアルデヒド吸着フラックスの時間変化

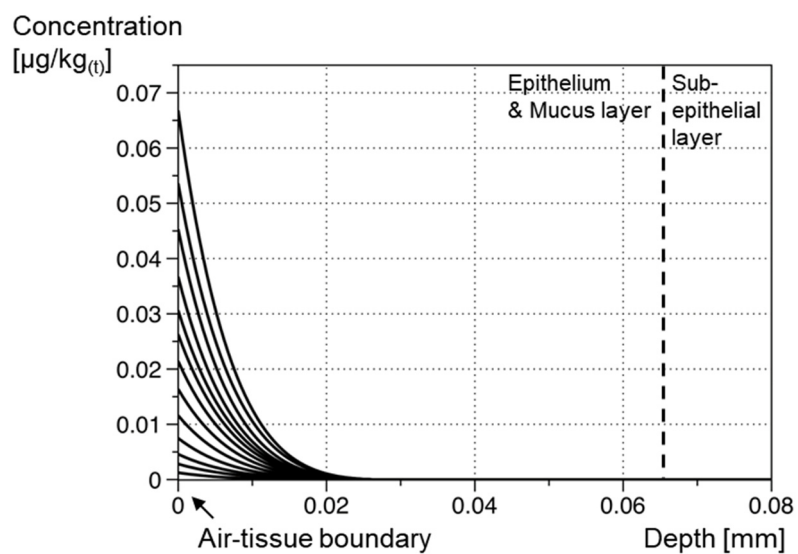


図 6 鼻腔内粘膜上皮・粘膜下組織を対象とした PBPK 非定常解析結果の一例